

# Wpływ glukagonopodobnego peptydu 1 i nowego agonisty jego receptora — liraglutynu na układ sercowo-naczyniowy

Effects of glucagon-like peptide 1 and its receptor agonist — liraglutide on cardiovascular system

Grzegorz Gajos<sup>1</sup>, Adam Stefański<sup>2</sup>, Janusz Gumprecht<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Klinika Choroby Wierćcowej, Instytut Kardiologii, Collegium Medicum, Uniwersytet Jagielloński, Szpital im. Jana Pawła II, Kraków

<sup>2</sup>Klinika Diabetologii i Chorób Wewnętrznych, SPSK nr 1, Pomorski Uniwersytet Medyczny, Police

<sup>3</sup>Oddział Diabetologiczny, Klinika Chorób Wewnętrznych, Diabetologii i Nefrologii, Śląski Uniwersytet Medyczny, Zabrze

## WSTĘP

Cukrzyca jest schorzeniem cywilizacyjnym o charakterze przewlekłym, od wielu lat rozpatrywanym w kategoriach epidemii. Wynika to zarówno z narastającej zapadalności, jak i współistniejących powikłań naczyniowych oraz kosztów ekonomicznych leczenia.

Powikłania naczyniowe, w tym zwłaszcza dotyczące układu sercowo-naczyniowego, pozostają najistotniejszym problemem współczesnej diabetologii, w sposób zasadniczy wpływając na jakość życia chorych. Przyczyniają się one do zwiększenia zachorowalności i śmiertelności związanej z cukrzycą, a ostatecznie do skrócenia oczekiwanej krzywej przeżycia w porównaniu z populacją ogólną. Kluczowym czynnikiem prowadzącym do wystąpienia i następnej progresji powikłań naczyniowych, poza wpływem szeroko rozumianych czynników środowiskowych oraz predyspozycją genetyczną, pozostaje w dalszym ciągu przewlekła hiperglikemia. Mimo intensyfikacji terapii większość chorych na cukrzycę charakteryzuje się niestety złym wyrównaniem metabolicznym. Dlatego też mimo dostępności wielu grup leków doustnych, a także różnych schematów insulinoterapii wciąż poszukuje się nowych klas leków przeciwcukrzycowych, jak najbardziej zbliżonych swym działaniem do ideału obserwowanego w warunkach fizjologii.

Insulina, hormon wydzielany przez komórki beta wysp trzustki, jest kluczowym regulatorem gospodarki węglowodanowej. Wydzielanie insuliny w warunkach fizjologicznych rośnie wraz ze wzrostem stężenia glukozy. Jednak, co ważne, nie każdy bodziec hiperglikemiczny stymuluje sekrecję insuliny z taką samą siłą. Doustne podanie glukozy powodu-

je istotnie silniejszy efekt niż jej wlew dożylny. Powyższe zjawisko wskazało na istnienie dodatkowego, związanego z przeżewaniem pokarmowym, mechanizmu pobudzającego komórki beta i dało początek koncepcji efektu inkretynowego [1]. Efekt inkretynowy odgrywa kluczową rolę w regulacji metabolizmu glukozy u osób zdrowych i jest odpowiedzialny za ok. 50–70% odpowiedzi insulinowej na posiłek. Mediatorami powyższego efektu jest wiele aktywnych peptydów, spośród których najbardziej istotną rolę pełnią glukagonopodobny peptyd 1 (GLP-1) i zależny od glukozy peptyd insulinotropowy (GIP) [2, 3].

Glukagonopodobny peptyd 1 wpływa na homeostazę glukozy poprzez kilka niezależnych mechanizmów obejmujących trzustkę, wątrobę, żołądek, tkanki obwodowe i ośrodkowy układ nerwowy. Fizjologiczne działanie GLP-1, poza nasileniem glukozozależnej stymulacji wydzielania endogennej insuliny i zwiększonej ekspresji genu insuliny, polega na hamowaniu wydzielania glukagonu, hamowaniu opróżniania żołądkowego, zmniejszeniu apetytu w połączeniu ze zmniejszeniem podaży kalorycznej i obniżeniem masy ciała, a także poprawie insulinowrażliwości obwodowej. W badaniach przeprowadzonych na modelu zwierzęcym oraz badaniach *in vitro* związki będące agonistami receptora GLP-1 pobudzały ponadto biosyntezę insuliny *de novo*, stymulowały proliferację komórek beta wysp trzustki, różnicowanie komórek macierzystych i prekursorowych wysp trzustki w kierunku komórek o fenotypie komórek beta oraz wywoływały ekspresję genów kluczowych dla komórek beta wysp trzustki. Stosowanie agonistów receptora dla GLP-1 aktywowało także szlaki metaboliczne redukujące apoptozę komórek beta wysp trzustki [4–6].

## Adres do korespondencji:

dr hab. n. med. Grzegorz Gajos, Klinika Choroby Wierćcowej, Instytut Kardiologii, Collegium Medicum, Uniwersytet Jagielloński, Szpital im. Jana Pawła II, ul. Prądnicka 80, 31–202 Kraków, e-mail: ggajos@szpitaljp2.krakow.pl

Praca wpłynęła: 29.11.2010 r. Zaakceptowana do druku: 15.03.2011 r.

Copyright © Polskie Towarzystwo Kardiologiczne

Z licznych obserwacji wynika, że terapia cukrzycy typu 2 oparta na lekach wykorzystujących efekt inkretynowy, takich jak agoniści receptora dla GLP-1 i/lub inhibitory peptydazy dipeptydylowej (DPP-IV), dzięki pleiotropowemu działaniu GLP-1 może także korzystnie wpływać na układ sercowo-naczyniowy. Dostępne badania wskazują na korzystne, poza wpływem na homeostazę glukozy, działanie kardioprotekcyjne GLP-1 w warunkach niedokrwienia i reperfuzji mięśnia sercowego. Wydaje się ono zależeć, poza opisywanym wpływem metabolicznym na markery procesu zapalnego czy funkcję śródbłonna, również od aktywacji wewnątrzkomórkowych mechanizmów ochronnych, jak również od wpływu na metabolizm samych kardiomiocytów [7–9].

### ROLA GLP-1 I JEGO ANALOGÓW W FIZJOLOGII I PATOFIZJOLOGII UKŁADU SERCOWO-NACZYNIOWEGO

O ile działanie GLP-1 i jego analogów w opisanym powyżej mechanizmie inkretynowym jest dobrze określone, to zainteresowanie budzi rola tych peptydów w układzie sercowo-naczyniowym [10]. Dla GLP-1, a także dla jego analogów opisano dotychczas ich bezpośrednie działanie na mięsień sercowy oraz na układ naczyniowy (tab. 1). Znaczenie może mieć również oddziaływanie tych peptydów na inne narządy i pośrednio na układ sercowo-naczyniowy (tab. 1) [10].

#### Działanie na układ naczyniowy

Naczyniorozkurczowe działanie GLP-1 w mechanizmie śródbłonkowo-zależnym stwierdzono u pacjentów z cukrzycą i stabilną chorobą wieńcową [11]. Ostatnio zwrócono uwagę, że działanie naczyniorozszerzające ma również produkt degradacji GLP-1(7–36) przez DPP-4, czyli GLP-1(9–36) i do tego działania nie jest wymagany receptor GLP-1R [7].

Ponadto, wszystkie dostępne badania wykazują, że GLP-1 i jego analogi działają natriuretycznie i diuretycznie, co może wywoływać obniżenie ciśnienia obserwowany zarówno po podaniu GLP-1 u sadowrażliwych szczurów z nadciśnieniem [12], jak i po podaniu analogów GLP-1 u ludzi [13]. Równocześnie, przynajmniej u ludzi, GLP-1 prawdopodobnie nie wpływa negatywnie na gospodarkę potasową.

#### Działanie na serce

W odniesieniu do działania na mięsień sercowy kardioprotekcyjny wpływ GLP-1 w warunkach niedokrwienia i reperfuzji może zależeć od aktywacji wewnątrzkomórkowych mechanizmów ochronnych i modulacji metabolizmu kardiomiocytów. W badaniach eksperymentalnych przeprowadzonych na zwierzętach wykazano, że podawanie GLP-1 może zmniejszać rozmiar zawału serca (MI) [8]. Również w badaniach klinicznych u chorych z ostrym MI zaobserwowano, że podanie GLP-1 po reperfuzji dokonanej drogą bezpośredniej koronaroplastyki poprawia czynność skurczową lewej komory [9].

**Tabela 1.** Bezpośrednie i pośrednie mechanizmy oddziaływania GLP-1 i agonistów jego receptora na układ sercowo-naczyniowy

<b>Trzustka</b>
— stymulacja glukozozależnego wydzielania insuliny
— hamowanie wydzielania glukagonu
— zwiększenie ekspresji genu dla insuliny
— redukcja apoptozy i stymulacja powstawania nowych komórek beta wysp trzustki
— nasilenie klirensu metabolicznego glukozy
<b>Przewód pokarmowy</b>
— hamowanie opróżniania żołądkowego
<b>Ośrodkowy układ nerwowy</b>
— hamowanie spożycia pokarmu i wody
— pobudzanie uczucia sytości i wpływ na spadek masy ciała
<b>Mięsień sercowy</b>
— modulacja metabolizmu kardiomiocytów: ↑ zużycia glukozy przez mięsień sercowy (niezależnie od insuliny); ↑ produkcji NO w miokardium; ↑ aktywności kinaz: MAP p38, translokacja GLUT-1
— działanie kardioprotekcyjne w warunkach uszkodzenia niedokrwienno-reperfuzyjnego (zarówno w przejściowym niedokrwieniu, jak i w zawale serca): ↑ aktywności kinaz: RISK, p70s6K
— korzystne działanie hemodynamiczne w niewydolności serca: poprawa rzutu serca i wartości frakcji wyrzutowej lewej komory, zmniejszenie LVEDP i częstości akcji serca: ↑ zużycia glukozy; ↓ nasilenia apoptozy kardiomiocytów; działa zarówno GLP-1(7–36), jak i produkt jego degradacji: GLP-1(9–36)
— korzystny wpływ na biomarkery (BNP, CRP)
<b>Naczynia krwionośne</b>
— działanie naczyniorozkurczowe w mechanizmie śródbłonkowo-zależnym: ↑ uwalniania NO; ↓ uwalniania PAI-1 (poprzez TNFα)
<b>Nerka</b>
— ↑ natriurezy, diurezy

Mechanizmy tego korzystnego działania są przedmiotem badań. Wykazano, że GLP-1 prowadzi do aktywacji kinaz chroniących przed uszkodzeniem reperfuzyjnym RISK (*reperfusion injury salvage kinases*), od których zależy rozmiar uszkodzenia reperfuzyjnego [8]. Obserwacje dotyczące kardioprotekcyjnego działania GLP-1 w warunkach ostrego MI zostały również potwierdzone w modelach zwierzęcych dla obu analogów tego peptydu — eksenatytu i liraglutytu [14, 15]. W eksperymencie przeprowadzonym u myszy Noyan-Ashraf i wsp. [15] wykazali, że 7-dniowe leczenie liraglutylem podawanym dootrzewnowo poprzedzające okres ostrego niedokrwienia serca spowodowało zmniejszenie rozmiaru MI i poprawę rzutu minutowego w porównaniu z placebo. Z kolei

Kristensen i wsp. [16] nie stwierdzili korzystnych działań liraglutytu w podobnych badaniach przeprowadzonych u świń. Może się to wiązać ze sposobem i czasem podawania leku oraz jego dawką, gdyż Kristensen i wsp. podawali liraglutyd przez okres krótszy, drogą podskórną i w wielokrotnie niższej dawce [15, 16].

Ponadto w modelach eksperymentalnych u zwierząt wykazano, że podawanie GLP-1 w czasie niedokrwienia i reperfuzji zmniejsza akumulację mleczanów i pirogronianów w niedokrwionych tkankach [17]. Zhao i wsp. [17] wykazali w modelu izolowanych serc szczurzych, że GLP-1 niemal 3-krotnie zwiększa zużycie glukozy i przyspiesza powrót czynności mięśnia sercowego po epizodzie niedokrwienia w mechanizmie odmiennym od działania insuliny i niezależnym od aktywacji kinazy białkowej Akt-1 i translokacji GLUT-4. Również *in vivo* u psów z kardiomiopatią rozstrzeniową wywołaną przewlekłą szybką stymulacją zaobserwowano, że wlew GLP-1 powoduje znaczną poprawę funkcji lewej komory i zwiększa pobór glukozy przez mięsień sercowy [9]. W innych badaniach obejmujących psy z wywołaną kardiomiopatią rozstrzeniową w warunkach euglikemicznej klamry metabolicznej stwierdzono, że nie tylko GLP-1(7–36), ale i produkt jego degradacji GLP-1(9–36) mają podobne korzystne działania na serce [18]. Ponadto wykazano, że niektóre korzystne efekty podawania GLP-1(7–36) występują również u myszy nieposiadających receptora dla tej formy GLP-1 [7]. Może to oznaczać, że również metabolit GLP-1(9–36) jest biologicznie aktywny w mięśniu sercowym oraz naczyniach krwionośnych i może mieć swój receptor [7].

Zwrócono również uwagę, że długotrwała infuzja GLP-1 wydłuża przeżycie u otyłych szczurów z samoistnym nadciśnieniem tętniczym i następową niewydolnością serca (SHHF, *spontaneously hypertensive, heart failure-prone*) [19]. Działanie GLP-1 w tym modelu eksperymentalnym niewydolności serca wiązało się z poprawą kurczliwości i rzutu lewej komory zarówno *in vitro*, jak i *in vivo*, zwiększonym zużyciem glukozy i zmniejszeniem nasilenia apoptozy kardiomiocytów [19]. Podobnych, korzystnych obserwacji dotyczących funkcji mięśnia sercowego dokonywano już wcześniej w niewielkich grupach chorych z przewlekłą niewydolnością serca [20] oraz po przebytym pomostowaniu aortalno-wieńcowym [21]. W badaniach tych osoby bez cukrzycy odnosiły podobne korzyści, jak chorzy na cukrzycę [19, 21]. Ponownie wskazuje to na możliwość bezpośredniego działania GLP-1 na układ sercowo-naczyniowy, niezależnie od kontroli glikemii.

### LIRAGLUTYD — NOWY ANALOG GLP-1 I JEGO SKUTECZNOŚĆ HIPOGLIKEMIZUJĄCA W LECZENIU CHORYCH NA CUKRZYCĘ TYPU 2

Liraglutyd jest nowym analogiem GLP-1, który powstał poprzez modyfikację cząsteczki ludzkiego GLP-1 i wykazuje z nim 97% homologii [22]. Dzięki zamianie aminokwasu lizy-

ny na arginę w strukturze cząsteczki GLP-1 i przyłączeniu bocznego łańcucha kwasu tłuszczowego uzyskano wydłużenie czasu półtrwania liraglutytu do 11–15 godzin po podaniu podskórnym [22], co umożliwia podawanie leku raz na dobę. Odróżnia go to od będącego już na rynku eksenatydu, agonisty receptora GLP-1 o budowie opartej na sekwencji eksendyny-4, peptydu występującego w ślinie jaszczurki Gila monster (*Heloderma suspectum*), gdzie podobieństwo do ludzkiego GLP-1 jest zachowane w około 53%, a czas półtrwania na tyle krótki, że niezbędne jest jego podawanie 2 razy dziennie.

Mechanizm działania liraglutytu w leczeniu cukrzycy typu 2 wynika z odtworzenia efektu inkretynowego, upośledzonego w tej chorobie [23]. Liraglutyd przede wszystkim poprawia funkcję komórek beta trzustki, przywracając ich wrażliwość na glukozę oraz zwiększając wydzielanie insuliny zarówno w warunkach podstawowych, jak i w odpowiedzi na bodziec pokarmowy [23]. Ponadto hamuje wydzielanie glukagonu przez komórki alfa trzustki oraz spowalnia opróżnianie żołądka z pokarmu, chociaż to ostatnie działanie jest słabiej wyrażone i ma mniejsze znaczenie niż w przypadku eksenatydu [23].

Najbardziej pożądanym działaniem liraglutytu, opisanym w badaniach eksperymentalnych, jest zwiększenie masy komórek beta trzustki, do którego ma dochodzić poprzez zahamowanie apoptozy, a także ich zwiększoną replikację (również w hodowli ludzkich komórek beta) [24]. Brak nieinwazyjnych metod oceny liczby komórek beta utrudnia sprawdzenie, czy ten efekt występuje także u chorych otrzymujących liraglutyd. Ponieważ postępujące zmniejszanie się liczby komórek beta wraz z ich stopniową utratą funkcji jest podstawowym mechanizmem leżącym u podłoża progresji cukrzycy typu 2, takie ochronne działanie liraglutytu (a także eksenatydu) byłoby wyjątkowo wartościowe.

Skuteczność liraglutytu w kontroli glikemii u chorych na cukrzycę typu 2 została najpełniej wykazana w cyklu badań klinicznych określonych akronimem LEAD (*Liraglutide Effect and Action in Diabetes*). Program ten obejmował 6 kontrolowanych, randomizowanych badań klinicznych trzeciej fazy z podwójnie ślepą próbą, w których porównywano skuteczność i bezpieczeństwo stosowania liraglutytu w monoterapii lub leczeniu skojarzonym u chorych na cukrzycę typu 2 z innymi modelami leczenia (tab. 2). W badaniach tych wykazano, że podawanie liraglutytu, zarówno w monoterapii, jak i w ramach leczenia skojarzonego z doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi (metformina, pochodne sulfonilomocznika, rozyglitazon), prowadzi do istotnej i utrzymującej się poprawy wyrównania glikemii (tab. 3). W monoterapii liraglutyd był w tych badaniach skuteczniejszy od glimepirydu [13], a stosowany w skojarzeniach miał silniejsze hipoglikemizujące działanie niż rozyglitazon [26], insulina glargina [28] lub eksenatyd [29].

Ostatnio Pratley i wsp. [30] w opublikowanym po zakończeniu programu LEAD badaniu porównali skuteczność liraglu-

**Tabela 2.** Charakterystyka wyjściowa pacjentów uczestniczących w programie badawczym LEAD

Badanie	Liczba chorych	Czas trwania badania [tyg.]	Grupy badane	Wiek [lata]	HbA <sub>1c</sub> [%]	Wskaźnik masy ciała [kg/m <sup>2</sup> ]	Ciśnienie skurczowe [mm Hg]
LEAD-1 [26]	1041	26	Glimepiryd+ Liraglutyd 0,6 mg; 1,2 mg; 1,8 mg Rozyglitazon Placebo	56,1	8,4	30,0	132
LEAD-2 [25]	1091	26	Metformina+ Liraglutyd 0,6 mg; 1,2 mg; 1,8 mg Glimepiryd Placebo	56,8	8,4	31,0	132
LEAD-3 [13]	746	52	Liraglutyd 1,2 mg; 1,8 mg Glimepiryd 8 mg	53	8,3	33,1	129
LEAD-4 [27]	533	26	Metformina i rozyglitazon+ Liraglutyd 1,2 mg; 1,8 mg Placebo	55,1	8,3	33,5	128
LEAD-5 [28]	581	26	Metformina i glimepiryd+ Liraglutyd 1,8 mg Insulina glargina Placebo	57,5	8,2	30,5	134
LEAD-6 [29]	464	26	Metformina ± sulfonilomocznik+ Liraglutyd 1,8 mg Eksenatyd 20 µg	57	8,2	32,9	133

**Tabela 3.** Skuteczność hipoglikemizująca i utrata masy ciała u chorych w badaniach LEAD

	Leczenie	Zmiana HbA <sub>1c</sub> [%]	Zmiana masy ciała [kg]
LEAD-1 [26]	Liraglutyd 0,6 mg	-0,60	+0,7
	Liraglutyd 1,2 mg	-1,08	+0,3
	Liraglutyd 1,8 mg	-1,13	-0,2
	Placebo	+0,23	-0,1
	Rozyglitazon 4 mg	-0,44	+2,1
LEAD-2 [25]	Liraglutyd 0,6 mg	-0,69	-1,8
	Liraglutyd 1,2 mg	-0,97	-2,6
	Liraglutyd 1,8 mg	-1,00	-2,8
	Placebo	+0,09	-1,5
	Glimepiryd 4 mg	-0,98	+1,0
LEAD-3 [13]	Liraglutyd 1,2 mg	-0,84	-2,1
	Liraglutyd 1,8 mg	-1,14	> -2,5
	Glimepiryd 8 mg	-0,51	+1,1
LEAD-4 [27]	Liraglutyd 1,2 mg	-1,5	-1,0
	Liraglutyd 1,8 mg	-1,5	-2,0
	Placebo	-0,5	+0,6
LEAD-5 [28]	Liraglutyd 1,8 mg	-1,33	-1,8
	Placebo	-0,24	-0,42
	Insulina glargina	-1,09	+1,6

tydu i sitagliptyny u chorych, którzy nie uzyskali dostatecznego wyrównania metabolicznego podczas stosowania metforminy [30]. Po 26 tygodniach leczenia stwierdzono większe obniżenie stężenia HbA<sub>1c</sub> podczas terapii liraglutylem niż sitagliptyną (1,5% dla liraglutylu 1,8 mg v. 0,9%; p < 0,0001) [30].

Wśród objawów ubocznych obserwowanych podczas stosowania liraglutylu na pierwszy plan wysuwają się dolegliwości ze strony przewodu pokarmowego, takie jak nudności, wymioty, czasem biegunka. Zgłaszało je do 30% pacjentów w niektórych badaniach programu LEAD, jednak zwykle zmniejszały się lub ustępowały z upływem czasu i rzadko były przyczyną rezygnacji z dalszego leczenia. Pojawiały się także doniesienia o większej częstości przypadków ostrego zapalenia trzustki u osób otrzymujących analogi GLP-1 [31]. W badaniach w ramach programu LEAD, które objęło ok. 4000 chorych na cukrzycę typu 2, odnotowano tylko pojedyncze przypadki ostrego zapalenia trzustki, w tym żadnego o powikłanym przebiegu lub zakończonego zgonem. Należy przy tym pamiętać, że u chorych na cukrzycę typu 2 ryzyko wystąpienia powyższego schorzenia jest 2,8-krotnie większe niż w populacji ogólnej [31].

Obserwacją, która wzbudziła zaniepokojenie, było stwierdzenie hiperplazji komórek C tarczycy i wykrycie przypadków raka rdzeniastego tarczycy u myszy i szczurów otrzymujących liraglutyl w ramach badań przedklinicznych. Dotychczasowe obserwacje u pacjentów przyjmujących liraglutyl nie potwierdzają tego działania u ludzi (dotychczas nie opisano



w tej populacji żadnego przypadku raka rdzeniastego tarczycy), jednak ta kwestia pozostaje otwarta [32].

Jako lek wstrzykiwany podskórnie i normalizujący stężenie glukozy w surowicy w dużej mierze poprzez zwiększenie insulinemii liraglutyd może być przez wielu chorych na cukrzycę traktowany jako kolejny rodzaj insuliny. Należy zwrócić uwagę na kilka aspektów klinicznych, które zasadniczo odróżniają ten lek od insuliny i mogą mieć istotne znaczenie z punktu widzenia ryzyka sercowo-naczyniowego. Jednym z nich jest brak przyrostu masy ciała, a nierzadko jej spadek po włączeniu do leczenia liraglutynu, drugim zaś znikome ryzyko hipoglikemii obserwowane praktycznie tylko u osób otrzymujących jednocześnie lek stymulujący wydzielanie insuliny (np. pochodna sulfonilomocznika).

### Masa ciała

Otyłość jest znanym czynnikiem ryzyka sercowo-naczyniowego, sprzyja rozwojowi cukrzycy typu 2, a większość chorych na cukrzycę typu 2 ma nadwagę lub otyłość. Ponadto w czasie trwania choroby często obserwuje się przyrost masy ciała, zwłaszcza u osób leczonych insuliną lub lekami zwiększającymi wydzielanie insuliny, takimi jak pochodne sulfonilomocznika. Unikalną cechą analogów GLP-1 jest ich działanie sprzyjające zmniejszeniu masy ciała, mimo stymulowania wydzielania insuliny. Wynika to przede wszystkim ze spowolnienia opróżniania żołądka, co przedłuża uczucie sytości i zmniejsza łaknienie. Jednocześnie stymulacja wydzielania insuliny przez analogi GLP-1 zależy od stężenia glukozy i jest tym mniejsza, im mniejsza jest glikemia. Dlatego też nie występują napady uczucia głodu wywołane hipoglikemią. Nie można wykluczyć, że również występowanie nudności jako objawu ubocznego stosowania analogów GLP-1 przyczynia się do zmniejszenia łaknienia.

W badaniach programu LEAD w warunkach klinicznych potwierdzono korzystne działanie liraglutynu, obserwując w większości przypadków spadek masy ciała u chorych na cukrzycę typu 2 otrzymujących ten analog GLP-1 (tab. 3). Na przykład w badaniu LEAD 3 po roku obserwacji chorych na cukrzycę typu 2 w grupie leczonej liraglutynem w monoterapii w dawkach 1,2 mg i 1,8 mg stwierdzono obniżenie masy ciała (odpowiednio o 2,05 kg i 2,45 kg), podczas gdy u osób otrzymujących glimepiryd wystąpił przyrost masy ciała o 1,12 kg [13].

Duże nadzieje budzą również badania nad zastosowaniem liraglutynu w leczeniu otyłości u osób bez cukrzycy typu 2. W randomizowanym, zaślepionym badaniu kontrolowanym placebo u 564 osób ze wskaźnikiem masy ciała wynoszącym 30–40 kg/m<sup>2</sup>, porównującym liraglutyd z orlistatem przez 20 tygodni, stwierdzono istotnie wyższą utratę masy ciała u pacjentów stosujących agonistę GLP-1 (od 4,8 do 7,2 kg dla różnych dawek liraglutynu v. 4,1 kg dla orlistatu;  $p < 0,0001$  dla najwyższej dawki liraglutynu) [33].

Istotny wydaje się fakt, że spadek masy ciała podczas stosowania liraglutynu wynika głównie ze zmniejszenia ilości

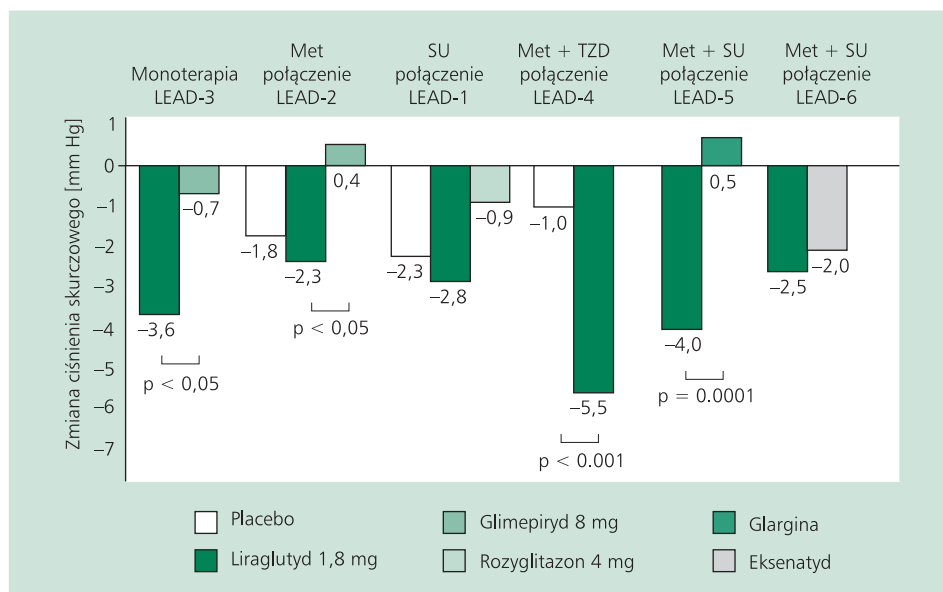
trzewnej tkanki tłuszczowej, co mogłoby mieć szczególnie korzystny wpływ na ryzyko sercowo-naczyniowe [34].

### Cięśnienie tętnicze

Wprowadzenie nowych leków przeciwcukrzycowych wiąże się również z określeniem ich wpływu na sercowo-naczyniowe czynniki ryzyka, a zwłaszcza na ciśnienie tętnicze. Jak już wspomniano, GLP-1 może obniżać ciśnienie tętnicze poprzez bezpośredni wpływ na naczynia i swoje działanie sodopędne. W badaniach klinicznych nad liraglutynem — nowym analogiem GLP-1 — przedmiotem uwagi był również wpływ tego leku na wartość ciśnienia tętniczego.

Badania trzeciej fazy nad liraglutynem potwierdziły wcześniejsze obserwacje dotyczące hipotensyjnego działania GLP-1 i jego analogów (ryc. 1). W badaniu LEAD-3 [13] stwierdzono znamienne niższe wartości ciśnienia tętniczego w grupie leczonej liraglutynem ( $p < 0,05$ ). Ciśnienie skurczowe (SBP) obniżyło się o  $3,6 \pm 14,1$  i  $0,7 \pm 13,7$  mm Hg, odpowiednio dla liraglutynu w dawce 1,8 mg i glimepirydu [13].

W pozostałych badaniach LEAD wykorzystywano skojarzenia leków hipoglikemizujących w połączeniu z liraglutynem lub innymi preparatami z nim porównywanymi (tab. 2). W badaniu LEAD-1 w czasie 26-tygodniowej obserwacji zanotowano spadek SBP zarówno u osób leczonych liraglutynem ( $2,6\text{--}2,8$  mm Hg), jak i u pozostałych chorych ( $0,9\text{--}2,3$  mm Hg) [26]. Z tego powodu nie zaobserwowano znamienych różnic między grupami [26]. W badaniu LEAD-2 u chorych, u których zastosowano liraglutyd w obu dawkach, SBP obniżyło się w porównaniu z pacjentami stosującymi glimepiryd [25]. Dla dawki 1,8 mg liraglutynu różnica ta wynosiła 2,7 mm Hg [25]. W czasie badania LEAD-4 w grupach leczonych dodatkowo liraglutynem po 26 tygodniach zaobserwowano bardzo znamienne obniżenie SBP w porównaniu z placebo. Spadek ten wynosił w porównaniu z placebo 5,6 mm Hg i 4,5 mm Hg dla dawki liraglutynu, odpowiednio 1,8 mg/d. i 1,2 mg/d. [27]. Podobnie jak w innych badaniach z liraglutynem do obniżenia ciśnienia dochodziło w pierwszych 2–4 tygodniach leczenia przed wystąpieniem istotnej redukcji masy ciała, bez tendencji do późniejszej utraty skuteczności leku [27]. W badaniu LEAD-5 po pół roku leczenia zaobserwowano niewielki wzrost SBP w stosunku do wartości wyjściowych w grupie leczonej glarginą w porównaniu z obniżeniem wartości SBP o 4 mm Hg w grupie stosującej liraglutyd [28]. Różnica między grupami była istotna statystycznie. W czasie porównania skuteczności terapii skojarzonej cukrzycy z zastosowaniem dwóch analogów GLP-1 — eksenatytu i liraglutynu w badaniu LEAD-6 stwierdzono jednakowe, znamienne w stosunku do wartości wyjściowych, obniżenie się wartości SBP w obu grupach leczonych (o odpowiednio 2,0 i 2,51 mm Hg) [29]. We wszystkich wymienionych badaniach wyjściowe wartości ciśnienia tętniczego nie różniły się istotnie między badanymi grupami.



**Rycina 1.** Hipotensyjne działanie agonisty receptora GLP-1 — liraglutytu w programie badawczym LEAD; Met — metformina; SU — sulfonilomocznik; TZD — tiazolidynodion

W przedstawionej ostatnio metaanalizie 6 badań LEAD potwierdzono, że leczenie liraglutylem prowadzi do obniżenia średniej wartości SBP o 2,6 mm Hg dla dawki 1,8 mg ( $p = 0,0008$ ) oraz 2,5 mm Hg dla dawki 1,2 mg leku ( $p = 0,003$ ) [35]. Pełne działanie hipotensyjne liraglutylu obserwowano już w pierwszych 2 tygodniach terapii [35]. W grupie, w której podawano placebo, nie zanotowano istotnych zmian [35]. Ciśnienie rozkurczowe u pacjentów w omawianych badaniach klinicznych z liraglutylem nie uległo istotnej zmianie w porównaniu z placebo oraz innymi lekami.

W badaniach LEAD, poza obniżeniem ciśnienia tętniczego w wyniku zastosowania analogów GLP-1, stwierdzono niewielki, ale znamienny wzrost częstości serca o ok. 2–3 uderzenia na minutę [26, 29]. Może się to wiązać z działaniem wazodylatacyjnym oraz z bezpośrednim działaniem ośrodkowym GLP-1 i jego analogów. Znaczenie tego działania analogów GLP-1 wymaga przeprowadzenia dalszych obserwacji.

### Lipidy

Już w badaniach klinicznych drugiej fazy nad zastosowaniem liraglutylu u chorych na cukrzycę typu 2 zwrócono uwagę na zmniejszanie się stężenia triglicerydów w surowicy krwi o 22% (dla dawki 1,9 mg v. placebo) towarzyszące obniżaniu HbA<sub>1c</sub> oraz masy ciała [36].

Obserwacje te potwierdzono w badaniach klinicznych trzeciej fazy LEAD. W metaanalizie tych badań u chorych leczonych liraglutylem stwierdzono spadek stężenia cholesterolu całkowitego o 0,13 mmol/l ( $p < 0,01$ ), cholesterolu frakcji LDL i triglicerydów o 0,2 mmol/l (odpowiednio  $p < 0,0001$

i  $p < 0,01$ ) oraz wolnych kwasów tłuszczowych o 0,09 mmol/l ( $p < 0,0001$ ) [37].

Mechanizm hipolipemizującego efektu analogów GLP-1 nie jest ostatecznie wyjaśniony, lecz istotną rolę może odgrywać ich wpływ na obniżenie masy ciała.

### Biomarkery chorób układu sercowo-naczyniowego i funkcji śródbłonna

W metaanalizie 6 randomizowanych badań LEAD przeprowadzonych u 3967 pacjentów zwrócono uwagę, że liraglutyl korzystnie wpływa na badane biomarkery chorób układu sercowo-naczyniowego [37]. Stężenie białka C-reaktywnego (CRP) obniżyło się w trakcie leczenia liraglutylem o 23,1% ( $p < 0,0001$ ), a w trakcie podawania placebo nie zmieniło się [37]. Terapia liraglutylem spowodowała również obniżenie stężenia mózgowego peptydu natriuretycznego (BNP) o 11,9% ( $p < 0,01$ ). W grupie chorych leczonych rozyglitazonem stężenie BNP wzrosło o 30,9% ( $p < 0,0001$ ), a w grupach leczonych glimepirydem, glarginą i eksenatylem nie uległo istotnej zmianie [37]. Są to uznane markery zwiększonego ryzyka sercowo-naczyniowego, a obniżenie ich stężenia w czasie leczenia chorych na cukrzycę typu 2 może przynieść korzyści odległe i wymaga dalszych obserwacji.

Niedawno opublikowane dane wskazują również na bezpośredni wpływ GLP-1 i jego analogów na funkcję śródbłonna i ich potencjalne działanie przeciwmiażdżycowe. W serii eksperymentów wykazano, że liraglutyl hamuje zwiększanie produkcji aterogennych molekuł adhezyjnych ICAM i VCAM po stymulacji przez TNF $\alpha$  [38]. Innym predyktorem dysfunkcji śródbłonna naczyniowego jest stres reti-

kulum endoplazmatycznego. Jest to zespół reakcji w komórce w rezultacie prowadzący do przyspieszonej apoptozy i związany z długotrwałą ekspozycją na zwiększone stężenia glukozy. Udowodniono, że wiele markerów stresu retikulum endoplazmatycznego normalizuje się pod wpływem liraglutidu, w tym marker reakcji apoptotycznych PUMA (p53 up-regulated mediator of apoptosis) [39].

## HIPOGLIKEMIA PODCZAS STOSOWANIA LEKÓW PRZECIWCUKRZYCOWYCH

Zagadnienie hipoglikemii u chorych na cukrzycę zyskało na znaczeniu w świetle ostatnich dużych badań klinicznych, zwłaszcza badania ACCORD, którego wyniki mogą sugerować zwiększenie ryzyka incydentów sercowo-naczyniowych i zgonu u chorych bardziej narażonych na niedocukrzenia [40]. Nowymi grupami leków, przy stosowaniu których ryzyko niedocukrzeń jest minimalne, są agoniści receptora GLP-1 i inhibitory DPP-4.

W badaniach klinicznych programu LEAD potwierdzono bezpieczeństwo podawania liraglutidu w tym zakresie. Incydenty ciężkiej hipoglikemii odnotowano tylko w badaniach, w których lek ten był dołączony do pochodnej sulfonilomocznika (glimpirydu). Również w przypadku eksenatydury epizody ciężkiej hipoglikemii stwierdzano przy jego stosowaniu łącznym z pochodnymi sulfonilomocznika [29]. Mechanizm wywoływania hipoglikemii przy łącznym stosowaniu analogu GLP-1 i pochodnej sulfonilomocznika prawdopodobnie jest następstwem poprawy funkcji komórek beta trzustki pod wpływem analogu GLP-1 i ich większej wrażliwości na działanie pochodnej sulfonilomocznika stymulujące wydzielanie insuliny.

Na podstawie powyższych danych można stwierdzić, że prawdopodobnie liraglutyd można stosować bez istotnego zagrożenia hipoglikemią u większości chorych na cukrzycę typu 2 dotychczas nieleczonych lub przyjmujących doustne leki przeciwcukrzycowe, co ma istotne znaczenie z punktu widzenia bezpieczeństwa sercowo-naczyniowego.

## PODSUMOWANIE

W podsumowaniu należy jednak podkreślić, że chociaż agoniści receptora GLP-1, których nowym przedstawicielem jest opisywany w niniejszym artykule liraglutyd, reprezentujące nową klasę leków przeciwcukrzycowych, oferują niewątpliwie unikatowe korzyści dla chorych na cukrzycę typu 2, wykraczające daleko poza wpływ na kontrolę glikemii, to jednak wiedza o możliwościach pełnego wykorzystania terapeutycznego osi inkretynowej, w tym także opisywanego korzystnego wpływu na układ sercowo-naczyniowy, nadal pozostaje niepełna i wymaga jeszcze wielu badań. Przynajmniej części odpowiedzi można się spodziewać po zakończeniu właśnie rozpoczętej próby klinicznej LEADER, w której pacjenci z wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym będą obserwowani przez 5 lat pod kątem twardych punktów końcowych,

takich jak zawał serca czy udar mózgu. W tej unikalnej próbie klinicznej weźmie udział 9000 pacjentów, w tym kilkuset z Polski.

**Konflikt interesów:** G. Gajos otrzymywał honoraria za przeprowadzenie wykładów od firm Novo Nordisk i Eli Lilly Polska.

## Piśmiennictwo

1. Nauck M, Stockmann F, Ebert R, Creutzfeldt W. Reduced incretin effect in type 2 (non-insulin-dependent) diabetes. *Diabetologia*, 1986; 29: 46–52.
2. Drucker DJ. The biology of incretin hormones. *Cell Metabolism*, 2006; 3: 153–165.
3. Drucker DJ. Enhancing incretin action for the treatment of type 2 diabetes. *Diabetes Care*, 2003; 26: 2929–2940.
4. Vilsboll T, Holst JJ. Incretins, insulin secretion and type 2 diabetes mellitus. *Diabetologia*, 2004; 47: 357–366.
5. Wettergren A, Schjoldager B, Mortensen PE, Myhre J, Christiansen J, Holst JJ. Truncated GLP-1 (proglucagon 78-107-amide) inhibits gastric and pancreatic functions in man. *Dig Dis Sci*, 1993; 38: 665–673.
6. Xu G, Kaneto H, Lopez-Avalos MD, Weir GC, Bonner-Weir S. GLP-1/exendin-4 facilitates beta-cell neogenesis in rat and human pancreatic ducts. *Diabetes Res Clin Pract*, 2006; 73: 107–110.
7. Ban K, Noyan-Ashraf MH, Hoefer J, Bolz SS, Drucker DJ, Husain M. Cardioprotective and vasodilatory actions of glucagon-like peptide 1 receptor are mediated through both glucagon-like peptide 1 receptor-dependent and -independent pathways. *Circulation*, 2008; 117: 2340–2350.
8. Bose AK, Mocanu MM, Carr RD, Brand CL, Yellon DM. Glucagon-like peptide 1 can directly protect the heart against ischemia/reperfusion injury. *Diabetes*, 2005; 54: 146–151.
9. Nikolaidis LA, Mankad S, Sokos GG et al. Effects of glucagon-like peptide-1 in patients with acute myocardial infarction and left ventricular dysfunction after successful reperfusion. *Circulation*, 2004; 109: 962–965.
10. Franek E, Gajos G, Gumprecht J, Krętowski A, Zahorska-Markiewicz B, Małecki MT. The role of glucagon-like peptide 1 in glucose homeostasis and in other aspects of human physiology. *Pol Arch Med Wewn*, 2009; 119: 743–751.
11. Nystrom T, Gutniak MK, Zhang Q et al. Effects of glucagon-like peptide-1 on endothelial function in type 2 diabetes patients with stable coronary artery disease. *Am J Physiology Endocrinol Metabol*, 2004; 287: E1209–E1215.
12. Yu M, Moreno C, Hoagland KM et al. Antihypertensive effect of glucagon-like peptide 1 in Dahl salt-sensitive rats. *J Hypertens*, 2003; 21: 1125–1135.
13. Garber AJ, Henry R, Ratner R et al. Liraglutide versus glimepiride monotherapy for type 2 diabetes (lead-3 mono): a randomised, 52-week, phase iii, double-blind, parallel-treatment trial. *Lancet*, 2009; 373: 473–481.
14. Timmers L, Henriques JPS, de Kleijn DPV et al. Exenatide reduces infarct size and improves cardiac function in a porcine model of ischemia and reperfusion injury. *J Am Coll Cardiol*, 2009; 53: 501–510.
15. Noyan-Ashraf MH, Abdul Momen M, Ban K et al. GLP-1R agonist liraglutide activates cytoprotective pathways and improves outcomes after experimental myocardial infarction in mice. *Diabetes*, 2009; 58: 975–983.
16. Kristensen J, Mortensen UM, Schmidt M, Nielsen PH, Nielsen TT, Maeng M. Lack of cardioprotection from subcutaneously and preischemic administered liraglutide in a closed chest porcine ischemia reperfusion model. *BMC Cardiovasc Disord*, 2009; 9: 31.
17. Zhao T, Parikh P, Bhashyam S et al. Direct effects of glucagon-like peptide-1 on myocardial contractility and glucose uptake in normal and postischemic isolated rat hearts. *J Pharmacol Exp Ther*, 2006; 317: 1106–1113.

18. Nikolaidis LA, Elahi D, Hentosz T et al. Recombinant glucagon-like peptide-1 increases myocardial glucose uptake and improves left ventricular performance in conscious dogs with pacing-induced dilated cardiomyopathy. *Circulation*, 2004; 110: 955–961.
19. Poornima I, Brown SB, Bhashyam S, Parikh P, Bolukoglu H, Shannon RP. Chronic glucagon-like peptide-1 infusion sustains left ventricular systolic function and prolongs survival in the spontaneously hypertensive, heart failure-prone rat. *Circulation Heart Fail*, 2008; 1: 153–160.
20. Sokos GG, Nikolaidis LA, Mankad S, Elahi D, Shannon RP. Glucagon-like peptide-1 infusion improves left ventricular ejection fraction and functional status in patients with chronic heart failure. *J Card Fail*, 2006; 12: 694–699.
21. Sokos GG, Bolukoglu H, German J et al. Effect of glucagon-like peptide-1 (GLP-1) on glycemic control and left ventricular function in patients undergoing coronary artery bypass grafting. *Am J Cardiol*, 2007; 100: 824–829.
22. Knudsen LB, Nielsen PF, Huusfeldt PO et al. Potent derivatives of glucagon-like peptide-1 with pharmacokinetic properties suitable for once daily administration. *J Med Chem*, 2000; 43: 1664–1669.
23. Russell-Jones D. Molecular, pharmacological and clinical aspects of liraglutide, a once-daily human glp-1 analogue. *Mol Cell Endocrinol*, 2009; 297: 137–140.
24. Prazak R, Ruetti S, Ellingsgaard H, Knudsen L, Donath MY. Liraglutide induces cell proliferation and protects from interleukin-1-beta induced beta cell apoptosis in human islets. *Diabetologia*, 2008; 51 (suppl. 1): S212–S213.
25. Nauck M, Frid A, Hermansen K et al. Efficacy and safety comparison of liraglutide, glimepiride, and placebo, all in combination with metformin, in type 2 diabetes: the LEAD (Liraglutide Effect and Action in Diabetes)-2 study. *Diabetes Care*, 2009; 32: 84–90.
26. Marre M, Shaw J, Brandle M et al. Liraglutide, a once-daily human GLP-1 analogue, added to a sulphonylurea over 26 weeks produces greater improvements in glycaemic and weight control compared with adding rosiglitazone or placebo in subjects with type 2 diabetes (LEAD-1 SU). *Diabet Med*, 2009; 26: 268–278.
27. Zinman B, Gerich J, Buse JB et al. Efficacy and safety of the human glucagon-like peptide-1 analog liraglutide in combination with metformin and thiazolidinedione in patients with type 2 diabetes (LEAD-4 Met+TZD). *Diabetes Care*, 2009; 32: 1224–1230.
28. Russell-Jones D, Vaag A, Schmitz O et al. Liraglutide vs insulin glargine and placebo in combination with metformin and sulphonylurea therapy in type 2 diabetes mellitus (LEAD-5 Met+SU): a randomised controlled trial. *Diabetologia*, 2009; 52: 2046–2055.
29. Buse JB, Rosenstock J, Sesti G et al. Liraglutide once a day versus exenatide twice a day for type 2 diabetes: a 26-week randomised, parallel-group, multinational, open-label trial (LEAD-6). *Lancet*, 2009; 374: 39–47.
30. Pratley RE, Nauck M, Bailey T et al. Liraglutide versus sitagliptin for patients with type 2 diabetes who did not have adequate glycaemic control with metformin: a 26-week, randomised, parallel-group, open-label trial. *Lancet*, 2010; 375: 1447–1456.
31. Ahmad SR, Swann J. Exenatide and rare adverse events. *N Engl J Med*, 2008; 358: 1970–1971.
32. Bjerre Knudsen L, Madsen LW, Andersen S et al. Glucagon-like peptide-1 receptor agonists activate rodent thyroid c-cells causing calcitonin release and C-cell proliferation. *Endocrinology*, 2010; 151: 1473–1486.
33. Astrup A, Rossner S, Van Gaal L et al. Effects of Liraglutide in the treatment of obesity: a randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Lancet*, 2009; 374: 1606–1616.
34. Jendle J, Nauck MA, Matthews DR et al. Weight loss with liraglutide, a once-daily human glucagon-like peptide-1 analogue for type 2 diabetes treatment as monotherapy or added to metformin, is primarily as a result of a reduction in fat tissue. *Diabetes Obes Metab*, 2009; 11: 1163–1172.
35. Fonseca V, Falahati A, Zychma M, Madsbad S, Plutzky J. A meta-analysis of six clinical trials demonstrates that the once-daily human GLP-1 analogue liraglutide reduces systolic blood pressure. *Diabetologia*, 2009; 52 (suppl. 1): S299.
36. Vilsboll T, Zdravkovic M, Le Thi T et al. Liraglutide, a long-acting human glucagon-like peptide-1 analog, given as monotherapy significantly improves glycemic control and lowers body weight without risk of hypoglycemia in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care*, 2007; 30: 1608–1010.
37. Plutzky J, Garber A, Toft AD, Poulter NR. Meta-analysis demonstrates that liraglutide, a once-daily human GLP-1 analogue, significantly reduces lipids and other markers of cardiovascular risk in type 2 diabetes. *Diabetologia*, 2009; 52 (suppl. 1): S299.
38. Dear AE, Liu D, Gaspari T et al. W. Liraglutide inhibits endothelial cell dysfunction and expression of vascular adhesion molecules in an ApoE mouse model of atherogenesis. *Diabetologia*, 2010; 53 (suppl. 1): S327.
39. Schisano B, Thiripati, G, Harte AL et al. Liraglutide downregulates endoplasmic reticulum stress in human endothelial cells exposed to hyperglycaemia. *Diabetologia*, 2010; 53 (suppl. 1): PS131.
40. Gerstein HC, Miller ME, Byington RP et al. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med*, 2008; 358: 2545–2559.